

Translation of Japanese Patent Unexamined

Publication No. 63 - 10735

Patent Application	No. 61 - 155498
Date of Patent Application	2th July, 1986
Publication No.	63 - 10735
Publication date	18th January, 1988

CLAIM 1:

Pharmaceutical composition for nasal administration of calcitonin comprising absorbing calcitonin and O-acylcarnitine or salt thereof in liquid diluent or carrier preferable for applying nasal mucosa.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-10735

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)1月18日

A 61 K 37/30  
// A 61 K 9/08  
9/14

8615-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 カルシトニン経鼻剤

⑯ 特 願 昭61-155498

⑰ 出 願 昭61(1986)7月2日

⑱ 発 明 者 蓮 見 俊 士 静岡県藤枝市駿河台2-6-2  
 ⑲ 発 明 者 加 賀 谷 誠 也 静岡県焼津市三ヶ名1506-6  
 ⑳ 発 明 者 関 部 尚 静岡県藤枝市南駿河台5-13-8  
 ㉑ 出 願 人 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1  
 ㉒ 代 理 人 弁理士 藤野 清也 外1名

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

カルシトニン経鼻剤

## 2. 特許請求の範囲

- (1) カルシトニンおよび0-アシルカルニチンまたはその塩を鼻粘膜に適用するに適した液体剤剤または錠剤中に含ませてなるカルシトニンの鼻内投与用医薬組成物。
- (2) 0-アシルカルニチンが炭素数6個乃至18個のアシル基を有する0-アシルカルニチンまたはその塩である特許請求の範囲第(1)項記載のカルシトニンの鼻内投与用医薬組成物。
- (3) 0-アシルカルニチンが、0-オクタノイルカルニチン、0-ラウロイルカルニチンまたは0-パルミトイルカルニチンもしくはそれらの塩である特許請求の範囲第(1)項記載のカルシトニンの鼻内投与用医薬組成物。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

この発明はカルシトニンを有効成分とする鼻内

投与用医薬組成物に関し、特定の吸収促進剤を含むすぐれたカルシトニン経鼻剤に関するものである。

(従来の技術及びその問題点)

カルシトニンは骨多孔症、高カルシウム血症、ページェット病等の治療に用いられる種々の医薬活性を有するポリペプチドホルモンである。

カルシトニンは一般の生理活性ペプチドと同様、胃腸管内で消化液によって分解されるため経口投与ができず、又、吸収も悪いため、通常は注射による投与が行なわれているが、患者に与える苦痛は大きく、自己投与が出来ないなど不便であったし、経費もかさむといった難点があった。

そこで最近になってカルシトニン類を経鼻ルートで用いることにより通常の筋肉注射の場合と同様の効果が奏せられることが見出され、種々のカルシトニン経鼻剤組成物が提案されている。しかしカルシトニンの如き分子量の大きなポリペプチドはそのままでは経鼻吸収がされ難いため、吸収促進剤として、たとえば界面活性剤を含有させ

特開昭63-10735(2)

ることが普通行なわれている（特開昭59-89619、同59-130820号公報）。このとき界面活性剤としては両性、カチオン性のものも用いられるが、非イオン性、その中でも特にポリオキシエチレンラウリルエーテルのようなエーテル型界面活性剤の吸収促進性が特にすぐれているとされている。しかしながらこのエーテル型界面活性剤は鼻粘膜を破壊し、これにより内部への薬物透過機能を発揮するもので、強い組織障害性を有しており、そのまま実用に供するには問題があつた。

（問題点を解決するための手段）

本発明者等はカルシトニンの吸収を促進させ、かつ実用に供し得る経鼻投与形態について鋭意研究を重ねた結果、ある種の吸収促進剤をカルシトニン含有経鼻医薬組成物に添加することにより上記の目的を達成し得ることを見出し、本発明に到達したものである。すなわち、本発明はカルシトニンおよび0-アシルカルニチンまたはその塩を鼻粘膜に適用するに適した液体希釈剤または担体中に含ませてなる鼻内投与用医薬組成物に関する

らの塩の形態で用いてもよい、塩としては、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シユウ酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

本発明の鼻内投与用医薬組成物は水性溶液、ヒドロゲルまたは固体粉末の形態とすることができる。

水性溶液はカルシトニン及び0-アシルカルニチン又はその塩を水または緩衝液に常法により溶解して製造され、このとき必要に応じ添加剤を添加、溶解してもよい。水性溶液は安定性の点からpH 3～5が好ましい。

緩衝液としてはクエン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩等が用いられ、pH 3～5が好ましい。

添加剤としては経鼻剤用に通常用いられる、殺菌、防腐剤、増粘剤、界面活性剤、安定化剤等を加えることができる。

殺菌、防腐剤は鼻内用組成物に通常用いられるものでよく、パラオキソ安息香酸エステル、プロピレングリコール、塩化ベンゼトニウム、ソルビ

ものである。

本発明で用いられるカルシトニンはサーモンカルシトニン、ヒトカルシトニン、エルカトニン、豚カルシトニン等、種々のものが用いられる。

また、0-アシルカルニチンは、カルニチン（ $\gamma$ -トリメチル $\beta$ -ヒドロキシアミノ酸）の水酸基がアシル化された次式で示される化合物である。



（式中Rは炭素数2個乃至20個のアシル基を意味する。）本発明で使用される0-アシルカルニチンは直鎖または分枝状の低級乃至高級の0-アシルカルニチンのいずれでもよいが、好ましくは炭素数8個乃至18個の0-アシルカルニチンが用いられる。特に好ましいものは0-オクタノイルカルニチン、0-ラウロイルカルニチンおよび0-パルミトイルカルニチンである。これらは、単独で用いてもよく、また2種以上混合して用いてもよい。また、0-アシルカルニチンは、それ

ン酸（Na）等が例として挙げられる。

増粘剤としてはポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、デキストラン等を用いることができる。

界面活性剤は各種添加剤の分散、乳化剤として添加され、粘膜刺激のほとんどない非イオン性界面活性剤が好ましい。これらの非イオン性界面活性剤としては、たとえばポリオキシエチレンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタモノオレート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が用いられる。

安定化剤としてはゼラチンやアルブミンが挙げられる。

投与形態としては、鼻腔内投与のため滴下容器、スプレー容器または鼻用エアゾールアプリケーションなどを用いて、滴下あるいは噴霧投与する方法が使用される。

粉末形態の場合、通常の粉剤の場合と同様、更にマンニト、イノシトール、グリコース等を加え、溶解後、凍結乾燥し、得られた固体を微粉末

特開昭63-10735(3)

として経鼻投与する。このような粉剤はカプセルに充填し、該カプセルを、針を備えたスプレー器具にセットして針を貫通させ、カプセルの上下に微小孔をあけ、空気をゴム球等で送り込み粉剤を噴出させる方法等が採られる。

水性ゲル剤の場合、一般に用いられるゲル基剤、例えば天然ガム類、メチルセルロース類、アクリル酸重合体、ビニル重合体又は多糖類等を用いて水性ゲルとする。

本発明の医薬組成物における、有効成分たるカルシトニン、0-アシルカルニチンまたはその塩及び各種添加剤の使用割合は特に限定されず、溶液、ゲル、粉末の形態等に応じ適宜決めることができる。カルシトニンの配合量はカルシトニン点鼻用組成物が水性溶液の形態の場合、200～60000IU/mlの濃度が一般的であり、好ましくは500～2000IU/mlの濃度である。投与量は鼻用組成物が固体または半固体のときは、2～200mg/回、好ましくは10～100mg/回、また液体のときは、0.02～0.2ml/回、

好ましくは0.05～0.15ml/回である。投与回数は1日1～5回が適当である。また0-アシルカルニチンまたはその塩の配合量は種類によって異なる。鼻用組成物が液体または半固体の場合通常0.1～30% (w/v) の範囲であり、好ましくは2～10% (w/v) がまた、固体の場合通常0.1～90% (w/w)、好ましくは1～30% (w/w) が用いられる。

#### (作 用)

カルシトニン経鼻剤において、0-アシルカルニチンを吸収促進剤として用いることにより、鼻腔粘膜からの吸収効率が高まり、すぐれたカルシトニン経鼻剤といえることができる。

#### (実施例及び効果)

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 実施例1～5

	1ml中
サーモンカルシトニン	350IU
クエン酸水和物	12.2mg

クエン酸ナトリウム	12.4mg
0-アシルカルニチン	(第1表参照)
(N-クロリド体)	

第1表

実施例	吸 収 促 進 剤 の 種 類	配合量(mg)
実施例1	オクタノイルカルニチン (N-クロリド体)	30
2	ラウロイルカルニチン ( " )	-
3	パルミトイルカルニチン ( " )	-
4	ラウロイルカルニチン ( " )	10
5	" ( " )	2
対 照	無 添 加	-

サーモンカルシトニン及び吸収促進剤を表記の2倍の濃度になるように、表記濃度のクエン酸水和物及びクエン酸ナトリウム溶液に各々溶解し、1規定塩酸水溶液又は1規定苛性ソーダ水溶液でpH4.0とした後、水を加えて1mlとし、両者を等容量混合する。

#### 実施例6

実施例1で用いたサケカルシトニンの代りに豚カルシトニン350IUを用い、吸収促進剤としてラウロイルカルニチン (N-クロリド体) 30mgを使用し以下実施例1と同様にして操作し組成物を得た。

#### 実施例7

マンニトール928mg、デキストラン200mg、塩化ベンゼトニウム0.4mg、結晶クエン酸34.8mg、クエン酸ナトリウム35.4mg及びラウロイルカルニチン (N-クロリド体) 600mgを蒸留水50mlに攪拌しながら溶かした。得られた溶液にサケカルシトニン12000IUを加えて溶かし、220nmメンブランフィルターにて濾過し、濾液を凍結乾燥した。得られた固体を粉碎し、組成物を得た。

#### 実験例1

18時間絶食させたSD系雄性ラット (115～145g) をペントバルビタール麻酔 (50mg/kg、腹腔内注射) し、実施例1～5で作成した水性カルシトニン製剤および対照として作成し

た製剤を5 IU/kg投与した。

投与方法はポリエチレンチューブ（PE10、クレイ・アダムス）を連結したマイクロシリンジ（10  $\mu$ l）を用い鼻中隔5～6mmのところに体重に応じて約2  $\mu$ l注入した。カルシトニン製剤の鼻粘膜からの吸収性の評価は血清中カルシウム濃度を測定することにより行ない、カルシウムメーター（CA-30、常光）を用いカルシウム濃度を定量した。投与前及び投与一定時間後にラットを屠殺し、下行大静脈より採血した。結果を第2表に示す。なお、第2表に示した値は4匹以上のラットの平均値である。

第2表

カルシトニン（5 IU/kg）の鼻腔内投与後2および4時間後における血清カルシウム濃度

投与製剤の種類	濃度 %	カルシウム濃度mg%		
		2時間後	4時間後	
実施例1	3	—	10.59	4
2	—	8.57	7.71	—
3	—	—	8.56	—
4	1	8.69	9.77	—
5	0.2	8.62	9.82	—
対 照	—	10.24	11.02	5

投与前の血清中カルシウム濃度 10.67 mg %

第2表から0-アシルカルニチン又はその塩の添加により血清中C<sup>2</sup>濃度は低濃度でも対照と比較し有意に低下していることがわかる。

特許出願人

山之内製薬株式会社

代 理 人

弁理士 藤 野 清 也

弁理士 長 井 省 三